

**CORRELAÇÃO ENTRE INFERTILIDADE E DOENÇA CELÍACA: A MELHORA DA  
FERTILIDADE APÓS A DIETA ISENTA DE GLÚTEN**

**CORRELATION BETWEEN INFERTILITY AND COELIAC DISEASE: THE INCREASE IN  
FERTILITY AFTER THE INTRODUCTION OF A GLUTEN FREE DIET**

Camila Meinertz Vier<sup>1</sup>, Enzo Martins De March<sup>1</sup>, Alexandre José Faraco<sup>2</sup>

\* Trabalho realizado no Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) – Avenida Universitária, nº 1105, bairro Universitário, CEP 88806-000, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma

Conflito de interesses: Nada a declarar

<sup>1</sup> Acadêmico do 6º ano do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma (SC), Brasil. Os autores contribuíram de igual maneira para a elaboração e execução deste trabalho.

<sup>2</sup> Médico Especialista em Gastroenterologia e professor do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma (SC), Brasil.

\*Autor correspondente: Enzo Martins de March, enzoma14@hotmail.com, telefone: (48) 99163-5190. Rua Angelo Dal Farra, n 420, bairro Pio Corrêa, cep: 88811670, Criciúma – SC

Recebido em: 18/06/2018. Aprovado em: 29/06/2018

## RESUMO

**Introdução:** Manifestações clínicas extra intestinais têm sido cada vez mais atribuídas à doença celíaca (DC), dentre elas, a infertilidade. Esta vem sendo observada principalmente em mulheres que têm infertilidade inexplicada e ainda não possuem o diagnóstico de DC. Sendo assim, uma dieta contendo glúten pode ser uma causa para os desfechos gestacionais desfavoráveis nessas pacientes. **Objetivos:** Avaliar a resposta de mulheres com histórico de infertilidade sem causa aparente e portadoras de DC após a introdução da dieta com restrição ao glúten. **Materiais e métodos:** Estudo observacional descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. Foram avaliadas 13 pacientes mulheres na menacme com queixa de infertilidade sem causa aparente ou insucesso em tentativas de fertilização *in vitro*, atendidas em uma clínica privada de gastroenterologia, localizada em Criciúma - SC. O grupo de pacientes selecionado havia sido encaminhado à clínica supracitada por uma clínica privada de ginecologia, após exclusão de causas orgânicas de infertilidade. **Resultados:** As 13 pacientes estudadas engravidaram após o início de uma dieta sem glúten em uma média de tempo de  $4,62 \pm 1,98$  meses. Algumas pacientes experimentaram episódios de aborto antes da introdução da dieta com restrição ao glúten. Todas as mulheres apresentaram o antígeno leucocitário humano (HLA). Onze (84,61%) delas possuem o HLA-DQ2 e duas (15,38%) o HLA-DQ8. **Conclusão:** A triagem sorológica para a DC em mulheres com infertilidade inexplicada deve ser considerada, visto que, a dieta com isenção do glúten parece favorecer resultados positivos da gravidez para as mesmas.

Palavras-chave: infertilidade; doença celíaca; dieta isenta de glúten; desfecho gestacional.

## ABSTRACT

**Introduction:** There is a well reported relationship between the extra intestinal clinical manifestations of coeliac disease (CD) and infertility. This association has been mostly observed in women with unexplained infertility and undiagnosed CD. Adverse outcomes in pregnancy can be linked to women who remain untreated for CD and continue to have gluten in their diet. **Objectives:** To analyze the response of undiagnosed and unexplained coeliac disease after a gluten free diet. **Materials and methods:** An observational and descriptive study, with the collection of secondary data and interpreted through a quantitative approach. Thirteen women in the menacme with unexplained infertility or previous failure of *in vitro* fertilizations had been selected. Patients were chosen from a private gynaecology clinic after organic causes of infertility had been excluded. From here, patients were sent for review and inclusion into this study at a private gastroenterology clinic, situated in Criciúma, Santa Catarina. **Results:** All the studied patients became pregnant after the introduction of a GFD in an average time of  $4.62 \pm 1.98$  months. Some patients had experienced previous episodes of miscarriages before the introduction of a Gluten Free Diet (GFD). The 13 patients had tested positive for the Human leukocyte antigen (HLA). Of these patients, 11 (84.61%) of them had the HLA-DQ2 and two (15.38%) the HLA-DQ8. **Conclusion:** The use of serological investigations for CD should be considered in women with unexplained infertility given that the introduction of a GFD has demonstrated favorable outcomes in achieving pregnancy.

Keywords: infertility; coeliac disease; gluten free diet; pregnancy outcome.

## INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma patologia autoimune que se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis. Ocorre através da exposição dos mesmos ao glúten dietético. A proteína do glúten está presente elementarmente no centeio, trigo e na cevada. Ao ingerir alimentos que a contenham, os pacientes desenvolvem uma síndrome disabsortiva. Essa síndrome ocorre pela disfunção da barreira intestinal e pode causar enteropatia e/ou doenças extra intestinais<sup>1,2</sup>.

Nas últimas décadas notou-se um aumento da prevalência global da DC. Isso se deve pela ocidentalização da dieta, pela introdução precoce de alimentos com glúten e pelo maior número de diagnósticos. Estima-se que o número de acometidos na população caucasiana seja de aproximadamente 1% em todo o mundo. Sendo 1,5 a 2 vezes maior em mulheres e mais comum em populações europeias ou de ancestralidade europeia<sup>1</sup>. No Brasil, há cerca de 300 mil celíacos, com predomínio nas regiões Sul e Sudeste<sup>3</sup>.

Quanto as características clínicas, sintomas relacionados ao trato gastrointestinal são os mais encontrados. Como por exemplo, diarreia crônica, flatulência, plenitude pós-prandial, epigastralgia e doença do refluxo gastroesofágico. No entanto, sintomas não gastrointestinais são cada vez mais atribuídos a DC. Essas manifestações incluem déficits nutricionais induzidos pela deficiência na absorção de nutrientes básicos, perda ponderal inexplicada, depressão maior, osteopenia e desordens reprodutivas<sup>4</sup>.

Dentre os sintomas do sistema reprodutor, observa-se a associação entre a DC e a infertilidade feminina. Essa associação se evidencia principalmente pelo crescente número de mulheres que se apresentam inicialmente com infertilidade inexplicada, e posteriormente são diagnosticadas com DC<sup>5</sup>.

Uma revisão publicada em 2016, cita que há aproximadamente 3,5 vezes mais chances de haver DC em mulheres que apresentam infertilidade por diversas causas, incluindo causas de etiologia desconhecida. A mesma publicação também revela que mulheres com infertilidade inexplicada possuem cerca de 6 vezes mais chances de

possuir DC. Esses dados foram comparados com a população geral. Sendo então, a DC um possível diagnóstico diferencial como causa primária da infertilidade sem razão aparente<sup>6</sup>.

Já existem estudos na literatura médica mostrando os benefícios para as mulheres inférteis que adotaram uma alimentação livre de glúten. Inclusive, há alguns relatos sobre a ocorrência de gestações com sucesso após essa medida<sup>7,8,9</sup>.

Assim sendo, este trabalho visou analisar o perfil de pacientes com infertilidade inexplicada ou insucesso em tentativas de fertilização *in vitro* (FIV) que posteriormente foram diagnosticadas com DC. Além de avaliar a importância do diagnóstico de DC em mulheres inférteis, o presente estudo também tem como objetivo relatar o possível benefício que a adesão a uma dieta sem glúten pode trazer a essas mulheres.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo observacional descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. O grupo foi composto por 13 pacientes mulheres na menacme com queixa de infertilidade sem causa definida, incluindo algumas que tiveram insucesso em tentativas de FIV. Todas foram atendidas em uma clínica privada de gastroenterologia, localizada na cidade de Criciúma – SC, nos anos de 2017 a 2018. O grupo de pacientes selecionado havia sido encaminhado à clínica supracitada por uma clínica privada de ginecologia, após exclusão de causas orgânicas de infertilidade.

Os critérios de infertilidade foram definidos conforme a ausência de uma nova gestação após 1 ano de intercurso sexual sem uso de método contraceptivo (infertilidade primária). Também foi incluído no estudo pacientes que passaram por episódios de aborto (infertilidade secundária).

Foram excluídas da análise mulheres com causas de infertilidade já diagnosticadas, mulheres com o diagnóstico prévio de DC e mulheres que não se adequaram aos critérios de elegibilidade para DC.

A pesquisa, levanta dados sobre idade, raça/cor, etnia, escolaridade, número de abortos prévios, tempo de restrição dietética ao glúten em meses, tentativas prévias de FIV, dosagem dos marcadores HLA-DQ2 e HLA-DQ8, presença dos anticorpos antitransglutaminase IgA tecidual (anti-TGt) e antiendomísio IgA (AAE), e a classificação histopatológica de Marsh modificada por Oberhuber, obtida através da endoscopia digestiva alta com a biópsia da segunda porção do duodeno. O grupo estudado foi avaliado quanto ao tempo de gestação após introdução de dieta com restrição ao glúten.

Os dados foram coletados por estudantes de Medicina, após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da UNESC (Universidade do Extremo Sul Catarinense) sob o parecer de número 2.744.882/2018.

Os dados foram digitalizados em programa Microsoft Excel e, posteriormente, exportados e analisados em planilhas do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0. As variáveis foram descritas por meio de frequências e porcentagens.

## **RESULTADOS**

A tabela 1 ilustra o perfil clínico, os antecedentes gineco-obstétricos e os desfechos gestacionais das pacientes. Diante da análise dos dados percebeu-se que a faixa etária das participantes variou entre 22 e 40 anos de idade, com média de  $33,15 \pm 5,25$  anos. Em relação a raça/cor, doze delas relataram ser pertencentes a raça/cor branca, enquanto apenas uma, denomina-se da raça parda. Todas as mulheres se consideram de etnia europeia.

Na avaliação da escolaridade, todas possuem ensino fundamental completo. Sendo que seis têm o ensino médio completo e cinco possuem também o ensino superior completo.

Quanto as tentativas prévias de FIV, três pacientes utilizaram desse método, nenhuma obteve sucesso antes da retirada do glúten. Enquanto que dez mulheres não buscaram esse recurso.

Das treze pacientes estudadas, seis delas experimentaram episódios de aborto antes da introdução da dieta com restrição ao glúten. Uma delas teve 1 episódio de aborto, três apresentaram 2 abortos e duas vivenciaram 3 ou mais abortos prévios.

Em relação aos desfechos gestacionais, todas as 13 pacientes analisadas engravidaram após a introdução da dieta com restrição ao glúten. A média de tempo em meses para alcançar a gravidez foi de  $4,62 \pm 1,98$  meses.

A tabela 2 descreve os marcadores genéticos, laboratoriais e histológicos. Todas as mulheres analisadas apresentaram um dos dois genes pesquisados. Onze possuem somente o gene HLA-DQ2, enquanto que as duas restantes contêm apenas o gene HLA-DQ8.

Com relação aos marcadores laboratoriais para DC, o total das pacientes obtiveram dosagem do AAE negativo. Já seis delas portam o anticorpo anti-TGt.

A respeito do marcador histológico de Marsh, dez mulheres detêm Marsh I, ao passo que três têm Marsh III. Uma dessas com Marsh IIIb, e as outras duas com Marsh IIIa.

A tabela 3 correlaciona os marcadores laboratoriais para DC com o número de abortos e as tentativas prévias de FIV. É possível observar que todas que têm histórico de aborto possuem HLA-DQ2 positivo. Assim como as pacientes que tentaram FIV, todas elas também possuem esse gene.

Das seis pacientes que experienciaram episódios de aborto, três possuem o anti-TGt positivo. Enquanto que das três com tentativas prévias de FIV, apenas uma correlaciona-se com o anti-TGt.

Os dados clínicos e demográficos detalhados estão descritos na tabela 4. Durante as consultas para a investigação de DC, 4 pacientes referiam apresentar distensão abdominal, 3 dor abdominal e 2 distensão e dor abdominal concomitantes. Além disso, havia 3 das 13 mulheres com diarreias frequentes, 3 apresentavam aftas de repetição e 2 relataram anemia crônica. Também houve pacientes com histórico de constipação, cefaleia, intolerância a lactose, eructações e deficiência de vitamina B12. Nenhuma apresentou deficiência de ácido fólico.

## DISCUSSÃO

Nota-se que a faixa etária das pacientes do presente estudo, encontrou-se dentro do intervalo esperado para mulheres que estão na menacme. Os resultados foram semelhantes a estudos que demonstram a média de idade de pacientes com queixa de infertilidade inexplicada<sup>10,11</sup>.

Quanto a raça/cor, os dados analisados vão ao encontro dos dados obtidos no estudo de Cassol et al.<sup>12</sup>. Nesse estudo, foi realizada a análise estatística referente ao perfil epidemiológico de celíacos do estado de Santa Catarina, nele, 95% dos pacientes eram da raça branca e 0,7% da parda.

Na mesma pesquisa, 84% dos pacientes possuíram ascendência europeia. Os dados obtidos reforçam a grande prevalência da DC na população caucasiana com ascendência europeia, o que pode ser explicado pelo forte componente genético dessa patologia e sua relação com os genes HLA-DQ2 e HLA-DQ8<sup>13</sup>.

Existem raros estudos que relacionam DC, infertilidade e FIV. No estudo de Tiboni et al.<sup>15</sup>, apenas uma de cinco pacientes com DC que realizaram FIV conseguiu conceber, mesmo assim, essa evoluiu para abortamento após 6 meses de gestação. Juneau et al.<sup>16</sup> em 2018, observaram que os autoanticorpos relacionados a DC não prejudicam os resultados da FIV e que a dieta isenta de glúten não apresentou melhora nesses desfechos. Todavia, esse estudo apresenta sérias limitações. O tamanho da amostra das pacientes com DC era em número muito inferior comparado com as pacientes sem DC. Além disso, e entre outros vieses, 91,4% das participantes afirmaram que sua dieta continha glúten.

Simopoulou et al.<sup>17</sup> afirmam que o impacto direto dos autoanticorpos relacionados a DC no resultado da FIV não podem ser seguramente definidos, já que não há estudos suficientes correlacionando esses dados.

Sobre o número de abortos, foram encontrados artigos que sustentam a ideia de que mulheres com DC não diagnosticada têm maior risco de sofrerem aborto quando comparadas com indivíduos não celíacos<sup>18,19</sup>. Mulheres celíacas não tratadas tem um risco aumentado de 8,9 vezes de abortos múltiplos, além disso, foi descoberto



que a dieta livre de glúten reduz 9,18 vezes a chance de aborto<sup>18</sup>. Um estudo recente corrobora com esse conceito ao sugerir que a ocorrência de abortos espontâneos pode ser corrigida por uma alimentação isenta de glúten em pacientes celíacos<sup>19</sup>.

Em relação a presença dos genes HLA, o resultado encontrado condiz com a revisão de Vives et al.<sup>20</sup>, no ano de 2013, em que aproximadamente 90% dos pacientes com DC expressam o haplótipo HLA-DQ2 e 5% deles o HLA-DQ8. No sul do Brasil, o número de casos com HLA-DQ2 também é maior que o HLA-DQ8 em celíacos. Em um estudo com 101 pacientes, 66 deles possuem somente HLA-DQ2, 12 apenas HLA-DQ8 e 14 têm ambos os genes<sup>21</sup>.

Quanto aos marcadores sorológicos para DC, a ausência do AAE pode ser pelo fato do teste ser operador dependente e sua correta interpretação requerer experiência técnica complexa. Em contrapartida, o teste para o anticorpo anti-TGt apresenta maior sensibilidade em relação ao AAE e menor dependência do observador<sup>22</sup>, o que poderia explicar essa maior prevalência no estudo.

Não foram encontrados na literatura estudos que correlacionam diretamente a presença de HLA-DQ2 com realização de FIV e ocorrência de abortos. Os dados encontrados provavelmente estão relacionados devido ao maior predomínio de mulheres celíacas que possuem HLA-DQ2.

Nesse estudo também buscou-se correlacionar a presença dos anticorpos anti-TGt com a ocorrência de abortamentos de repetição. Semelhante aos resultados obtidos no atual estudo, Kumar et al.<sup>23</sup> demonstrou que de 104 mulheres que possuíam episódios de abortos de repetição, 6,7% continham o anticorpo anti-TGt positivo, enquanto que apenas 4,81% foram positivos para o AAE.

Os riscos de desordens reprodutivas associadas a DC em atividade, como por exemplo, a ocorrência de abortos, foram relatadas por Tersigni et al.<sup>5</sup>. Em seu estudo foi demonstrado a presença dos anticorpos anti-TGt ligados a células endometriais. Esses anticorpos foram responsáveis pelo dano celular ao impedirem a implantação do trofoblasto no sítio endometrial, resultando na apoptose do mesmo.

Da mesma maneira, Di Simione et al.<sup>24</sup> em sua análise com modelo in vivo celular, demonstraram a ligação direta dos anticorpos anti-TGt a células epiteliais

endometriais resultando em diminuição da divisão celular. As hipóteses apresentadas reforçam o papel do glúten como indutor de resposta imune nos sítios endometriais e placentários resultando em uma gestação inviável.

Com relação aos sintomas, a maioria das pacientes apresentaram queixas gastrointestinais, que são sugestivas de DC<sup>1</sup>. Das mulheres que sofreram aborto, algumas também apresentaram anemia por deficiência de ferro, assim como evidenciou Kotze<sup>25</sup> em seu estudo feito no Brasil. Além disso, apenas uma paciente apresentou deficiência de vitamina B12 que pode ser justificada pela DC<sup>26</sup>.

Após a instituição da dieta com restrição ao glúten, todas as pacientes estudadas engravidaram. Segundo Tursi et al.<sup>19</sup>, em um estudo realizado nos mesmos moldes ao presente, treze mulheres celíacas foram observadas após a dietoterapia isenta de glúten e seis delas obtiveram desfechos gestacionais favoráveis. Nesse mesmo estudo, o tempo entre a restrição ao glúten e uma nova gestação foi de 1 a 2 anos. O autor também observou que não houve relação entre o grau de severidade histológico e o aumento no tempo de gestação após introdução da dieta. Em nosso estudo, a mesma relação também não se mostrou presente, sendo que das 3 pacientes com Marsh grau III, duas delas engravidaram em um tempo inferior à média total.

Martinelli et al.<sup>27</sup> em estudo de acompanhamento de 12 mulheres portadoras da DC, observou que 6 delas conseguiram conceber após 1 ano de dieta isenta de glúten. Uma análise feita em Birmingham, com 74 pacientes, destaca duas mulheres que tinham o glúten na dieta e que tentavam engravidar por 4 e 6 anos, respectivamente. Essas após 1 mês de uma dieta rigorosa sem o glúten engravidaram<sup>9</sup>. Outro estudo, feito em 1970, evidencia três relatos de caso em que todas as pacientes, antes consideradas inférteis, conseguiram gestar após a dietoterapia sem o glúten<sup>8</sup>.

Sendo assim, pode-se verificar que o estudo em questão possuiu o maior número de desfechos gestacionais favoráveis após a retirada do glúten da dieta comparado a estudos prévios. Apesar de haver artigos que sustentam a ideia de não existir correlação entre a DC e a infertilidade e essa associação ainda ser controversa<sup>16,28</sup>, parece justificável fazer a exame de triagem sorológica para a DC em mulheres com infertilidade sem causa aparente.

Além disso, estas pacientes podem beneficiar-se a curto e longo prazo após o diagnóstico de DC e a iniciação do seu tratamento, evitando diversas complicações. Ademais, é notável que a exclusão do glúten dietético é uma medida simples comparada a outros tratamentos, sem grandes custos e que demonstrou excelentes resultados no presente estudo. Ainda assim, se faz necessários novos estudos de caráter prospectivo e com maior amostragem para validar a hipótese aventada neste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a experiência de uma produção partilhada com amigos durante nossa formação.

Aos nossos pais, irmãos e companheiros, pelo amor, incentivo e apoio.

Ao nosso orientador, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube.

E a todos que direta e indiretamente fizeram parte da nossa evolução enquanto acadêmicos, o nosso muito obrigado.

## REFERÊNCIAS

1. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2419-26.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656.
3. Araújo HM, Araújo WM, Botelho RB, Zandonadi RP. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. *Revista de Nutrição*. 2010;23(3):467-474.
4. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):75-9.
5. Tersigni C, Castellani R, De Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human reproduction update*. 2014;20(4):582-93.
6. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(1):33-9.
7. Teixeira FA, de Andrade Lopes FO, Machado AP. Dieta isenta de glúten e risco de desfechos gestacionais desfavoráveis em mulheres com doença celíaca: revisão sistemática. *Reprodução & Climatério*. 2017;32(2):120-6.
8. Morris J, Adjuikiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction?. *The Lancet*. 1970;295(7640):213-4.
9. Ferguson R, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1982;17(1):65-8.
10. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human Reproduction*. 1999;14(11):2759-61.
11. Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, Shamir R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker?. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(12):1184-8.
12. Cassol CA, Pellegrin CP, Wahys ML, Pires MM, Nassar SM. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil: regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). *Arq. gastroenterol*. 2007;44(3):257-65.

13. Utiyama SR, Reason IJ, Kotze LM. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(2):121-8.
14. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut.* 1996;39(3):382-4.
15. Tiboni GM, de Vita MG, Faricelli R, Giampietro F, Liberati M. Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. *Human Reproduction.* 2005; 21(2):376-9.
16. Juneau CR, Franasiak JM, Goodman LR, Marin D, Scott K, Morin SJ, et al. Celiac disease is not more prevalent in patients undergoing in vitro fertilization and does not affect reproductive outcomes with or without treatment: a large prospective cohort study. *Fertility and sterility.* 2018;110(3):437-42.
17. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(4):892.
18. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Obstetrical & gynecological survey.* 1996;51(11):643-4.
19. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Digestive diseases and sciences.* 2008;53(11):2925-8.
20. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguren I, et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology.* 2013;47(4):308-13.
21. Kotze LM, Nisihara R, Utiyama SR, Kotze LR. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva.* 2014;106(8):561.
22. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4):38-46.
23. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertility and sterility.* 2011;95(3):922-7.
24. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for

trophoblast damage via apoptosis in vitro. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2254.

25. Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(7):567-74.
26. Da Silva Martins CL, Gandolfi L, Tauil PL, de Almeida Rocha Picanco M, Galvao de Araujo MO, Pratesi R. Celiac disease and female infertility: a frequently neglected association. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28:601-6.24.
27. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2000;46(3):332-5.
28. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(2):144-50.

Tabela 1. Perfil clínico de pacientes com infertilidade de uma clínica privada do extremo sul catarinense nos anos 2017 e 2018

	n (%), média $\pm$ DP n = 13
Idade (anos)	33,15 $\pm$ 5,25
Raça	
Branco	12 (92,30)
Pardo	1 (7,69)
Etnia	
Europeia	13 (100)
Escolaridade	
Ensino fundamental completo	2 (15,38)
Ensino médio completo	6 (46,15)
Ensino superior completo	5 (38,46)
Tentativas prévias de FIV	
Sim	3 (23,07)
Não	10 (76,92)
Número de abortos	
Zero	7 (53,84)
Um	1 (7,69)
Dois	3 (23,07)
Três ou mais	2 (15,38)
Tempo de gestação pós retirada do glúten (meses)	4,62 $\pm$ 1,98

FIV – Fertilização *in vitro*; DP - Desvio padrão

Fonte: Dados da pesquisa, 2017 a 2018



Tabela 2. Marcadores genéticos, laboratoriais e histológicos de pacientes de uma clínica privada do extremo sul catarinense nos anos de 2017 e 2018.

	n (%)
	n = 13
HLA-DQ2	
Positivo	11 (84,61)
Negativo	2 (15,38)
HLA-DQ8	
Positivo	2 (15,38)
Negativo	11 (84,61)
Anti-TGt	
Positivo	6 (46,15)
Negativo	7 (53,84)
AAE	
Negativo	13 (100,00)
MARSH	
I	10 (76,92)
III	3 (23,07)

HLA-DQ2 – Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ2; HLA-DQ8 - Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ8; Anti-TGt – Anticorpo antitransglutaminase IgA; AAE – Anticorpo antiendomísio IgA  
 Fonte: Dados da pesquisa, 2017 a 2018

Tabela 3. Correlação entre marcadores laboratoriais e avaliação reprodutiva de pacientes de uma clínica privada do extremo sul catarinense nos anos de 2017 e 2018.

Genes e Anticorpos	n (%)	
	Aborto n = 6	FIV n = 3
HLA-DQ2	6 (100,0)	3 (100,0)
HLA-DQ8	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-TGt	3 (50,0)	1 (33,3)
AAE	0 (0,0)	0 (0,0)

FIV – Fertilização *in vitro*; HLA-DQ2 – Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ2; HLA-DQ8 - Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ8; Anti-TGt – Antitransglutaminase IgA; AAE - Anticorpo antiendomísio IgA

Fonte: Dados da pesquisa, 2017 a 2018

Tabela 4. Idade, sorologias, histologia, tentativas de FIV prévias e sintomas de pacientes de uma clínica privada do extremo sul catarinense nos anos de 2017 e 2018.

Paciente	Idade	Anti-TGt	HLA DQ2	HLA DQ8	Histologia	FIV	Sintomas	Dieta isenta de glúten (meses)
1	22	-	+	-	I	0	Distensão e dor abdominal, diarreia	6
2	27	+	+	-	IIIb	1	2 abortos, dor abdominal, aftas	3
3	27	-	+	-	I	0	Constipação, distensão abdominal, cólicas	3
4	32	-	+	-	I	12	11 abortos, anemia, distensão abdominal, intolerância a lactose	6
5	32	-	+	-	I	0	3 abortos, cefaleia, diarreia, aftas	3
6	33	-	+	-	I	1	2 abortos, constipação, dor abdominal	3
7	33	+	+	-	I	0	Distensão abdominal, diarreia	9
8	36	+	+	-	I	0	Cefaleia	6
9	36	+	+	-	I	0	2 abortos, distensão e dor abdominal, eructações, anemia	3
10	36	-	+	-	I	0	Aftas	6
11	38	-	-	+	IIIa	0	Dor abdominal, intolerância a lactose, deficiência de b12	6
12	39	+	+	-	IIIa	0	1 aborto	3
13	40	+	-	+	I	0	Distensão abdominal	3

Anti-TGt – Antitransglutaminase IgA; HLA-DQ2 – Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ2; HLA-DQ8 – Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ8; FIV – Fertilização *in vitro*

Fonte: Dados da pesquisa, 2017 a 2018